

摂食調節および糖代謝調節における視床下部 PTEN の機能の解明

埼玉医科大学 内分泌・糖尿病内科

小野 啓

1. はじめに

食事習慣の欧米化に伴い、わが国のみにとどまらず世界中で肥満と糖尿病が増加している。脂肪を多く含む食物を摂取すると、肥満と糖尿病が発症しやすくなることが疫学的には確かであるが、この病態生理にはいまだ不明な点が多い。高脂肪食はそれ自体高カロリーであり肥満を来たすが、それ以外に高脂肪食それ自体が満腹感を減弱させる可能性と、インスリン抵抗性を惹起して糖尿病をおきやすくする可能性が考えられている。満腹感の起きるしくみとして視床下部の腹側基底部(MBH)におけるレプチン作用やインスリン作用が注目されている。この2つのホルモンは、ともにMBHにおいてPI3キナーゼ経路を共有し、この経路を介して摂食がコントロールされている可能性が示唆されている。

脱リン酸化酵素PTEN は、リン脂質セカンドメッセンジャーPIP3の分解、すなわちPI3キナーゼの逆反応を触媒する酵素である。最近、レプチンがPTENを非活性化することにより、その摂食抑制の作用を発揮するという報告がなされた (Ashford ML et al., *J Biol Chem* 284(14):9331-, 2009)。この報告は培養細胞を用いたものであり、動物の視床下部におけるPTENの役割は不明な点が多い。Michael SchwartzのグループはPI3キナーゼの阻害剤によって摂食量が増加し、レプチンによる摂食抑制が減弱したと報告した(Niswender KD et. al., *Nature* 413:794-)にもかかわらず、BrüningのグループはPTENのPOMCニューロン(レプチン作用の中心と考えられているニューロン)特異的遺伝子欠損マウスは過食になるという報告(Plum L et. al., *J Clin Invest* 116:1886-)をしており、これらの報告は互いに矛盾している。

これらの報告を踏まえ、本研究では、視床下部のPI3キナーゼ経路およびPTENの機能について、満腹中枢であるMBHにPTENの変異体を発現させ摂食と糖代謝への影響を調べた。

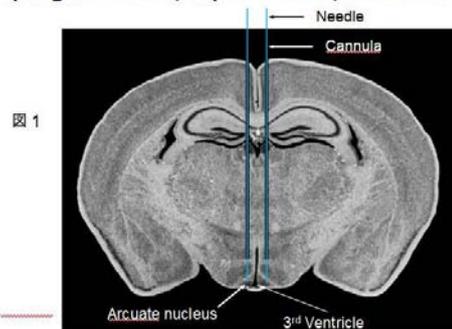
2. 方法

すべての動物実験は、埼玉医科大学動物実験委員会の承認を受けたプロトコールで行った。塩酸セシウム超遠心法で濃縮したアデノウイルスベクター3種類(優位抑制型PTEN myr-C124S-PTEN, 恒常活性化型PTEN myr-WT-PTEN, コントロールのLacZ; Ono H et. al., *Mol Endocrinol* 15:1411-, 2001)を用意した。体重250-350gのSprague-Dawleyラットをイソフルレンの吸入麻酔下で脳定位固定術を行い

(図1)、視床下部弓状核(ARC)と腹内側核(VMN)の一部を含むMBHに両側各2mLを20分間で注入

Stereotaxic cannulation in the MBH

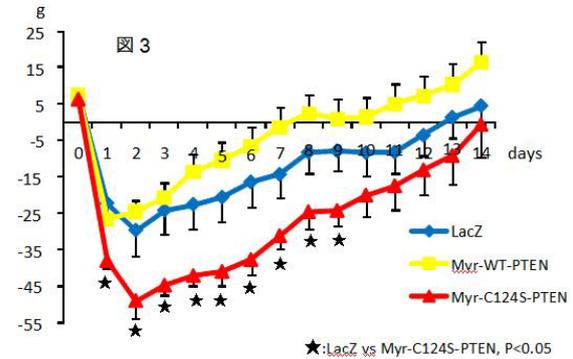
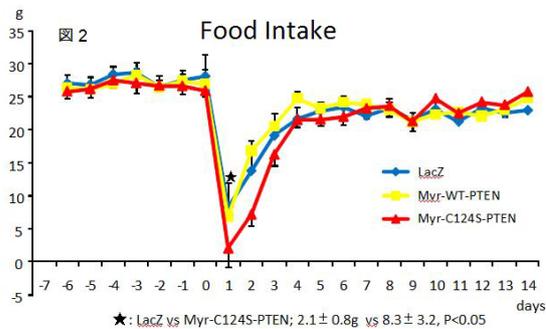
(Bregma+3.0mm, depth 10.4mm, lateral 0.4mm)



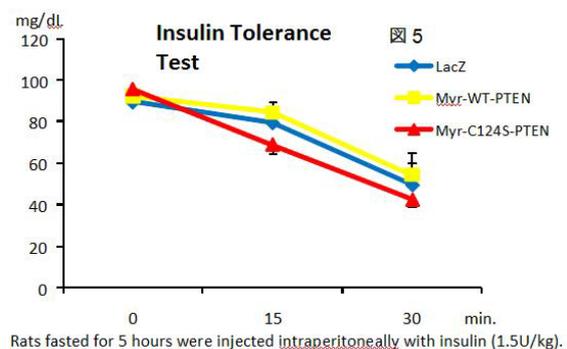
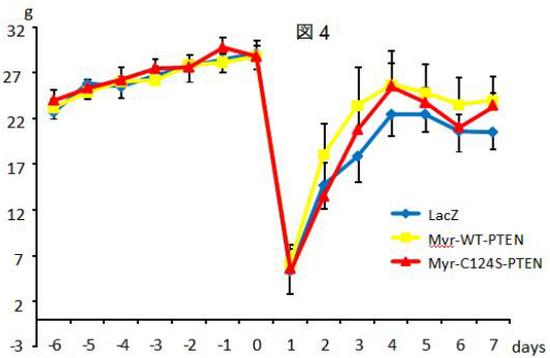
Adenoviral vector was injected into the arcuate nucleus with double-needle.

した。ウイルス注入前後1~2週間の体重および摂食量を測定した。一部の実験では、ウイルス注入後に高脂肪食(通常食に10%ラードを添加したもの)を摂餌し、体重と摂食量を測定した。高脂肪食負荷の後、腹腔に1.5単位/kg体重の速効型インスリンを注射することによりインスリン負荷試験を行い、MBHにインターベンションを行ったことによるインスリン感受性への影響を調べた。

3. 結果



優位抑制型 PTEN の過剰発現により MBH の PTEN 活性を抑制したラットでは、コントロールと比較して摂食量の減少が認められ(2.1±0.8g vs. 8.3±3.2, p<0.05, 術後 1 日)(図 2)、体重増加も有意に少なかった(図 3)。逆に、恒常活性型 PTEN の過剰発現では、優位抑制型 PTEN とは逆の効果が認められる傾向にあった。興味深いことに、高脂肪食の投与下ではこの PTEN 変異体によるインターベンションの摂食量(図 4)および体重に対する影響は消失していた。しかし、この高脂肪食投与により摂食量や体重に変化が見られない条件の下でインスリン負荷試験を行うと、視床下部の PTEN 活性を抑制したラットではインスリンの感受性が高い傾向であった(インスリン投与 15 分後の視床下部 PTEN 不活化ラットの血糖 69±5mg/dL、コントロールは 80±6, p=0.07)(図 5)。



4. 考察

比較的急性に視床下部 MBH の PTEN を不活化すると摂食量が減少し、体重増加が抑制された。このことは、PI3 キナーゼとそれにより産生される PIP3 とが、同部位で摂食抑制の役割を担っているという、Michael Schwartz らの説に合致するものである。優位抑制型 PTEN の過剰発現により摂食抑制の効果が認められたことから、内因性の PTEN が同部位で生理的に PIP3 を分解している因子であることが示唆された。また、Brüning らの POMC ニューロン特異的 PTEN 欠損マウスでは逆に肥満の表現型になっているが、これは胎生時から同ニューロンで PTEN が欠損していることによる二次的な影響が大きいのではないかと考えられた。

また、高脂肪食負荷条件において MBH の PTEN に対するインターベンションの摂食調節に対す

る効果がほぼ消失したことからは、比較的短期間の高脂肪食により、PI3 キナーゼ経路が摂食を抑制する経路が PIP3 よりも下流で障害を受けることが示唆された。この現象は、高脂肪食の過食それ自体により満腹感が減弱するしくみの1つである可能性が考えられる。しかし、同条件においても、MBH で PTEN 活性を抑制するとインスリンの感受性が高まる傾向にあった。

最近、視床下部 MBH のインスリンやレプチンのシグナルが間接的に糖代謝を調節することが示唆されている。また、筆者らは短期の高脂肪食が MBH の S6 キナーゼを活性化することにより、IRS1 のセリンリン酸化を介して同部位でのインスリン情報伝達を減弱させ、間接的に肝臓のインスリン抵抗性を惹起していることを以前報告した(Ono H et. al., *J Clin Invest* 118:2959-, 2008)。今回の実験の結果からは、摂食調節と糖代謝の調節経路は PIP3 以降では異なっており、高脂肪食によって IRS1 の部分でインスリン情報伝達が抑制されている条件下でも、PTEN の抑制で PIP3 を増加させれば糖代謝の経路は保たれる可能性が示唆された。

以上のことから、視床下部内側基底部の PTEN は PI3 キナーゼ経路を負に制御して摂食抑制を解除する生理的役割をもつこと、高脂肪食により同部位の情報伝達は、摂食調節と糖代謝調節とで異なる部位で障害をうけることが示された。

5. 発表論文、参考文献

この研究成果は、2011年1月に米国コロラド州キーストンで行われたキーストンシンポジウムで発表した(Acute suppression of hypothalamic PTEN reduces food intake and improves insulin resistance. Sumita T, Ono H, Inukai K, Awata T, Katayama S)。論文については現在投稿準備中である。